

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE ^{N°} 277

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS
(Mention Médecine)

PAR

SHABAD Aminadaw

Né le 9 Novembre 1899 à Kalvaria (Lithuanie)

Nouveau traitement
de la
Gonococcie oculaire
par des
dérivés organiques du soufre

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS — 1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

SHABAD Aminadaw

Né le 9 Novembre 1899 à Kalvaria (Lithuanie)

Nouveau traitement
de la
Gonococcie oculaire
par des
dérivés organiques du soufre

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS — 1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-LAVAS.
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 CLERC.
 Marcel LABBE.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 M. VILLARET.
 TROISIER.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 Clovis VINCEN
 N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique

Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie

Clinique thérapeutique médicale

Clinique oto-rhino-laryngologique

Clinique thérapeutique chirurgicale

Clinique propédeutique

Clinique de la Tuberculose

Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte

Clinique de cardiologie

Clinique de neuro-chirurgie

Assistance Médico-sociale

Professeurs sans chaire



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD (Hen ri)	Pathologie médicale.
BERNARD Etie nne	Pathologie médicale.
BESANÇON (Ju stin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART	D'ALLAINES. Patholog. chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (G.)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le Service des Examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.

MM.

LE LORIER	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV

AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurg.
AUBERTIN ...		BROCO	
BRULE		CADENAT	
CHABROL ...		GATELLIER ..	
JONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL-			
LERY-RADOT			
SEZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

A MES SOEURS

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard
Membre de l'Académie de Médecine

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR MAGITOT

Ophthalmologiste de l'Hôpital Lariboisière

*Qui nous a inspiré ce travail et témoigné
tant d'intérêt et de bienveillance.*

*En témoignage de respectueuse sympathie
et de vive gratitude.*

A M. LE DOCTEUR DUBOIS-POULSEN

Assistant du Service d'Ophtalmologie
de l'Hôpital Lariboisière

*En témoignage de cordiale reconnaissance
pour l'aide avisée qu'il nous a prodiguée
dans l'élaboration de ce travail.*

A M. LE DOCTEUR PIERRE MORAIN

Assistant du Service d'Ophtalmologie
de l'Hôpital Lariboisière

En témoignage de très vive sympathie.

GENERALITES

Les grands principes sur lesquels s'orientent toutes les thérapeutiques modernes des maladies infectieuses sont en rapport avec la spécificité de l'agent causal. La nocivité de celui-ci peut être neutralisée de deux manières différentes, ou par un anticorps biologique élaboré par un organisme vacciné, ou par un produit chimique d'action spécifique.

Nous nous proposons dans un esprit d'impartiale critique, de discriminer la part du certain et du douteux du bien fondé et du fragile des avantages et des inconvénients dans le traitement chimiothérapique actuel des complications oculaires de la gonococcie et particulièrement de la conjonctivite gonococcique.

Une des plus redoutables, la conjonctivite purulente gonococcique, est différemment traitée, avec des chances diverses, par les maîtres de l'occulistique. Ceux-ci prétendent qu'il faut avant tout éviter de maltraiter la cornée, et se permettent tout au

plus de nettoyer le cul-de-sac conjonctival avec du sérum physiologique. Ceux-là voient dans le nitrate d'argent un remède merveilleux et indispensable, alors que d'autres le considèrent comme un médicament dangereux. Certains croient atteindre sûrement le microbe par des injections sous-conjunctivales antiseptiques, on a même proposé de le détruire en faisant supporter à la conjonctive une température de 40°. Viennent ensuite la vaccinothérapie, la protéino et pyreto-thérapie. Toutes ces méthodes, entre des mains habiles, ont donné des bons résultats. Elles ont aussi leur part d'insuccès, ce qui permet de conclure que la conjonctivite gonococcique n'est pas encore vaincue. Chaque nouvelle méthode proposée pour la combattre mérite donc d'être étudiée avec soin.

Les mesures de prophylaxie consistant en instillation chez les nouveau-nés du nitrate d'argent à 1 pour cent ou à 1 pour 50, ainsi qu'à les mesures de prophylaxie sociale contre la blennorragie ont certes diminué la fréquence de la conjonctivite gonococcique. Il suffit de se rapporter aux statistiques publiées par l'Assemblée Constitutive de l'Association Internationale de Prophylaxie de la Cécité, pour s'en rendre compte. Ainsi aux Etats-Unis la proportion des admissions d'aveugles pour ophtalmie des nouveau-nés qui était de 23 % de 1908-1912

s'est abaissée à 11,9 % pendant la période 1923-1927.

Ces chiffres quoique diminués restent toujours très importants. Il s'ensuit que les mesures de prophylaxie et l'application du traitement classique ne peuvent pas à eux seuls mettre les malades à l'abri de la cécité par ophtalmie gonococcique.

Dans les pays où les mesures de prophylaxie ne s'appliquent pas assez sévèrement, les ravages par cette maladie sont beaucoup plus grands. - En Egypte, par exemple, les rapports récents mentionnent qu'en 1926, sur 28.681 malades atteints d'une cécité d'un ou des deux yeux, l'ophtalmie purulente a été responsable de 74,5 % des cas de cécité, l'infection étant due la plupart du temps au gonocoque.

Il est donc évident que les mesures de prophylaxie, si elles préviennent une grande partie des conjonctivites gonococciques, ne les préviennent pas toutes. Cette éventualité pose devant nous, dans toute sa gravité, le problème du traitement et la nécessité de disposer des moyens actifs capables de mettre le malade à l'abri de la cécité menaçante.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

C'est au cours des cinquante dernières années seulement qu'a été fondée et que s'est développée la chimiothérapie.

Cette science a tout d'abord suivi deux voies que l'on croyait bien distinctes : celle de la lutte contre les protozoaires et celle de la lutte contre les bactéries.

C'est sur les trypanosomiasés qu'Erhlich (1904) a réalisé les premières études systématiques sur l'activité des matières colorantes.

Le premier essai d'un traitement chimique contre la gonococcie remonte à 1912. Un auteur belge, Dubot, s'était servi du 914 pour combattre la blennorrhagie. Ensuite c'est Jausion qui perfectionna un produit dérivé de l'acridine, la « Gonacrine » injectable par voie veineuse.

Mais ce n'est qu'en 1935 que furent poursuivis

des essais cliniques et expérimentaux sur des matières colorantes nouvelles réellement très actives, dont la synthèse avait été réalisée par Mietzsch, Klarer et Hoerlein dans les laboratoires de I. G. Farben et qui reçurent le nom de Streptozon 15, puis de Prontosil (flavum) et de Prontosil soluble, et bientôt G. Domagk révéla dans un article paru dans le « *Deutsche Med. Woch.*, n° 7 du 7 février 1937 » leur puissante action antistreptococcique.

Cette découverte a donné naissance à une série de travaux. De nombreuses expériences ont été entreprises dans différents pays. Ces colorants et leurs dérivés blancs se sont révélés actifs non seulement contre le streptocoque, mais encore presque dans la même mesure contre d'autres agents pathogènes. Ainsi Buttle, Gray et Stephenson, Proom ensuite, montrèrent que les dérivés organiques du soufre guérissent la méningococcémie chez la souris. Buttle, Parish, Mc Leod et Stephenson leur assignèrent une certaine action contre le bacille typhique et paratyphique, Rosenthal et ses collaborateurs leur trouvent une action appréciable dans la pneumococcie expérimentale.

Quant à la gonococcie expérimentale elle fut pendant longtemps difficilement réalisable. C'est Levadeti et Voisman qui ont découvert une méthode pratique permettant l'étude chimiothérapique des

médicaments antigonococciques. Ils ont montré que si l'on s'adresse à la souris blanche et à l'injection intrapéritonéale par des gonocoques de culture associés à une suspension de mucine, on provoque, dans des conditions adéquates, la mort des animaux en 24 à 48 heures dans une proportion de 95 %. Les souris succombent par suite d'une toxi-infection. Grâce à cette méthode, ils ont pu mettre en valeur les propriétés curatives de certains dérivés soufrés.

En clinique l'application des dérivés soufrés a donné dès le début des résultats surprenants. Des guérisons qualifiées de « miraculeuses » ont été publiées par différents auteurs :

Linser en Allemagne et Durel en France furent les premiers à appliquer les dérivés azoïques à des blennorragies. Les résultats furent très encourageants.

Enfin M. A. Magitôt et son assistant M. A. Dubois-Poulsen à l'hôpital Lariboisière et M. A. Dollfus à la clinique d'ophtalmologie à l'Hôtel-Dieu ont été les premiers à appliquer cette nouvelle thérapeutique dans des complications oculaires gonococciques. Leurs essais ont été couronnés par des succès très encourageants.

Critique du traitement classique

Le traitement classique de la conjonctivite à gonocoques consistant en grands et fréquents lavages, toutes les deux heures au début, avec du permanganate de potassium à 1 pour 10.000 ou oxy-cyanure à 1 pour 4.000 associés à des instillations de collyre au nitrate d'argent, est suffisant 7 fois sur 10 s'il est institué de bonne heure et convenablement dirigé (Terrien, Weill).

Mais son application présente pour l'ophtalmologiste bien des difficultés. Il faut, pour mener à bien le traitement, que le personnel responsable ait un entraînement suffisant. L'écartement des paupières est difficile à obtenir chez les enfants et demande beaucoup de précautions, une manœuvre intempestive risque de traumatiser la cornée et de favoriser son ulcération. D'autre part, les lavages faits toutes les deux heures sont très fatigants pour le malade. L'application du nitrate d'argent comporte également un certain danger, car le collyre doit être mis strictement sur la conjonctive palpébrale, en ménageant à tout prix la cornée, cela n'est pas toujours facile avec des enfants ou des malades indociles, même entré des mains expérimentées.

En ville il est presque impossible d'organiser

les soins, de même dans les cliniques, faute des infirmières spécialisées. Aux colonies les difficultés sont encore plus grandes et c'est cependant là-bas que la blennorrhagie fait les plus grands ravages.

La durée du traitement classique est longue, demande en moyenne 6 semaines ; pendant tout ce temps le malade doit être isolé et cet isolement n'est pas toujours accepté par le malade.

Une observation rapportée par M. Dubois-Poulsen illustre bien ce fait. Une mère emmène de force son enfant hospitalisé à l'hôpital Lariboisière pour une conjonctivite gonococcique et qui, après 26 jours de traitement par la méthode classique, est encore en pleine suppuration et son pus pullule de gonocoques. On comprend les risques que comporte une telle éventualité pour l'enfant et pour l'entourage qui risque de se contaminer. Quand l'enfant est ramené à l'hôpital, il est le plus souvent trop tard pour qu'on puisse le sauver de la cécité.

Toutes ces difficultés de traitement classique nous permettent d'apprécier la valeur et les avantages de la chimiothérapie actuelle. Une guérison prompte en moins de 14 jours, arrêt de la sécrétion en 2 ou 3 jours quelquefois même en 24 heures, une disparition du gonocoque de la sécrétion conjonctivale et stérilisation définitive des conjonctives en 4 ou 5 jours, sont des arguments suffisants pour

pouvoir affirmer qu'avec la chimiothérapie par dérivés soufrés nous sommes armés mieux que jamais contre la conjonctivite gonococcique jadis si redoutable.

Le traitement se présente enfin sous une forme extrêmement commode puisqu'il ne s'agit que de prendre des comprimés par la bouche ou de les faire absorber par un nourrisson, dissous dans le lait de son biberon. Le caractère pratique du traitement est donc une qualité qui est loin d'être négligeable.

CHAPITRE IV

CHIMIE

On peut considérer les différents composés organiques du soufre expérimentalement actifs comme des dérivés du Thiophénol ou Mercaptan dont la structure est analogue à celle du phénol.

L'activité du mercaptan apparaît avec ses dérivés obtenus par oxydation de l'atome de soufre.

De tous ces dérivés organiques du soufre quelques uns se sont montrés actifs dans la gonococcie humaine. Nous allons les passer en revue les uns après les autres.

D'après leur constitution chimique les composés organiques du soufre peuvent être groupés de la façon suivante :

1^{er} groupe :

Sulfamides.

Il comprend :

Le para-amino-phenyl sulfamide (1162 F.)

connu dans le commerce sous le nom de (septoplix.)

Le para-amino-phenyl sulfonyl-amino-phenyl dimethyl sulfamide (D. B. 90.) ou Uliron.

Le benzyl-amino-phenyl sulfamide (Septazine)

Le phenyl propyl-A γ -disulfonate de sodium γ -amino-benzene-sulfamide ; produit soluble (Solu-septazine).

Les colorants azoïques, sulfamido-chrysoïdine de Domagk (Prontosil) et son dérivé carboxylé (Rubiazol III) préparé par Girard, peuvent être considérés comme des dérivés de substitution du p. amino-phenyl-sulfamide.

2° groupe :

Sulfones :

La (di p.acétyl-amino-phenyl sulfone (1399 F.) (Rodilone .

3° groupe :

Sulfoxydes.

Les 4 nitro-4' amino diphenyl-sulfoxyde (62 G.)

Au point de vue de leurs propriétés tinctoriales, les dérivés soufrés peuvent être distingués en dérivés colorants et en dérivés blancs.

Les dérivés colorants, le Prontosil flavum et le Rubiazol doivent leur coloration à la présence dans leur molécule d'un noyau azoïque.

C'est Fourneau et ses collaborateurs qui ont eu le mérite de démontrer que le noyau azoïque n'est pas indispensable à l'activité curative des dérivés soufrés. Ces auteurs ont en effet, isolé un produit soufré blanc dont la formule très simple contient une fonction sulfamide isolée. Ce corps s'est avéré d'une activité remarquable. Par la suite une série de dérivés blancs fut créée dont le chef de file à la fois le plus simple et le plus actif, reste à l'heure actuelle, le p. amino-phenyl sulfamide. Il se présente en poudre blanche sans odeur, neutre, peu soluble dans l'eau (0,8 %), facilement émulsionnable dans l'huile.

Pendant quelque temps on a cru que la fonction sulfamide serait la seule qui puisse jouir des propriétés curatives dans les maladies microbiennes. A l'heure actuelle certains auteurs ont déjà mis en valeur des dérivés organiques du soufre dont la fonction active n'est plus le sulfamide. Retenons, parmi ces derniers, deux qui se sont montrés très actifs en clinique humaine contre la gonococcie. Ce sont les dérivés à fonction sulfone et les dérivés à fonction sulfoxyde.

Nous discuterons, dans le chapitre sur la poso-

logie, la question du choix de médicament ; notons tout de suite que parmi les nombreux dérivés soufrés trois sont dignes d'être retenus pour le traitement de la gonococcie oculaire, le (1162 F.), le (1399 F.) et le (G. 62).

CHAPITRE V

MODE D'ACTION

Les dérivés organiques du soufre administrés par voie parentérale, passent très vite dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

La question a surtout été étudiée par Kendal, Marshall, Emerson et Culting pour le p. amino-phényl-sulfamide. Ces auteurs ont constaté son passage dans le sang et dans le L. C. R. une heure après son ingestion et sa concentration maxima est atteinte trois ou quatre heures après son absorption. Les taux de sulfamide dans le sang et dans le L. C. R. sont évalués par ces auteurs à environ 10-15 mgr. pour 100 c.c. de sang et à 5-10 mgr. pour 100 c.c. de L. C. R. chez des malades ayant reçu 2 à 5 gr. de sulfamide par jour.

Le sulfamide s'élimine très vite, en vingt-quatre heures la presque totalité du produit est éliminée par les urines, où l'on peut la retrouver, soit à l'état libre soit sous forme de dérivés bloqués (acetyl

amino phenyl sulfamide). L'homme élimine 33 % de sulfamide libre et 77 % de sulfamide bloqué. Ces mêmes auteurs ont démontré que chez l'homme après une administration quotidienne du sulfamide à doses fractionnées, il s'établit un équilibre entre la consommation et l'excrétion, de sorte qu'on retrouve dans les urines environ 100 pur 100 du produit. Il faudrait environ deux ou trois jours pour que cet équilibre se produise et à peu près le même temps, pour débarrasser l'organisme du médicament après l'interruption du traitement.

Dans les cas d'insuffisance rénale, l'élimination du sulfamide est plus lente. Cette constatation incite à tenir compte de l'état rénal des malades.

D'autre part, ces travaux montrent l'intérêt de l'emploi en clinique de doses fractionnées, en administrant au début des doses plus élevées pour pouvoir atteindre une concentration active du médicament dans le sang du malade.

Le mode d'action curative des dérivés organiques du soufre dans l'organisme humain n'est pas encore complètement élucidé.

Deux hypothèses ont été émises.

Les protagonistes de la chimiothérapie par dérivés soufrés G. Domagk et ses collaborateurs ont eu le mérite d'attirer l'attention sur le rôle important joué par les leucocytes au cours du traitement

des infections expérimentales par les colorants sulfamidés. Ils furent bientôt suivis par l'école de Bürgers et par Levaditi et Vaisman. Ces derniers ont insisté sur le fait, que les médicaments soufrés « agissent en activant le potentiel défensif de l'organisme ». D'après ces auteurs, les dérivés soufrés une fois dans la circulation générale en contact avec les microbes, ne peuvent pas les tuer directement : leur action, après s'être transformée en un principe actif (principe X) consisterait, à s'opposer à la capsulation du streptocoque, lequel, dépourvu de cette cuirasse protectrice qu'est la capsule, deviendrait facilement la proie des phagocytes. D'autre part ces auteurs attribuent aux azoïques la propriété de neutraliser les toxines microbiennes, en particulier l'hémolysine et la leucocidine. Les défenseurs de cette hypothèse se basent sur des faits d'ordre expérimental ; ils en tirent des conséquences pratiques auxquelles ils attribuent une grosse importance en clinique.

Ces auteurs croient qu'il y a avantage à employer des dérivés soufrés azoïques colorés, car, disent-ils, les propriétés tinctoriales de la couleur permettent de réaliser une dispersion élective du corps agissant, afin que ce dernier puisse aller se localiser là précisément, où le drame entre l'agression microbienne et la défense leucocytaire se joue alias dans le foyer inflammatoire lui-même, foyer auquel par-

ticipent les éléments du tissu reticulo-endothélial, dont le rôle fixateur à l'égard des colorants est bien connu ».

Une autre hypothèse a vu jour grâce aux travaux remarquables de Fourneau et de ses collaborateurs, ces auteurs ont constaté le pouvoir bactéricide *in vitro* du p. amino-phenyl-sulfamide ; ils en concluent que, dans l'organisme vivant, l'action des dérivés soufrés s'exercerait grâce à la libération du noyau sulfamidé qui, mis en contact avec l'agent pathogène l'attaquerait directement, comme il l'aurait fait dans un tube à essai. D'après ces auteurs, il s'ensuit que le noyau azoïque serait complètement inutile, contrairement à l'opinion des auteurs de l'hypothèse précédente.

La théorie de Fourneau s'appuie sur des faits d'ordre clinique et expérimental assez probants.

En effet l'action bactéricide du noyau sulfamidé *in vivo* comme *in vitro* est indiscutable. D'autre part on trouve le sulfamide dans le sang des malades et des animaux traités indifféremment par du prontosil et par du sulfamide. Dans tous ces cas, le sang acquiert un pouvoir bactéricide *in vitro*.

La concentration du sulfamide dans le sang chez des malades traités est suffisante et même supérieure à celle nécessaire pour exercer *in vitro* un pouvoir bactéricide ou bactériostatique.

Mais la théorie de Fourneau n'est pas exempte d'objections.

Ainsi les travaux récents entrepris dans des pays différents ont mis en valeur des produits soufrés qui ne contiennent pas dans leur formule de noyau sulfamidé, donc qui ne peuvent pas agir en libérant ce dernier dans le sang ; ils ne sont pourtant pas inférieurs au point de vue pouvoir bactéricide et curatif aux dérivés sulfamidés.

D'autre part, si le noyau sulfamidé étant l'élément essentiel, il devrait être possible d'en obtenir de remarquables résultats avec des doses sinon minimales, du moins nettement plus faibles que celles des produits dont ce corps n'est qu'une partie constituante (les sulfamidés azoïques en particulier). Or, c'est l'inverse que l'on constate.

R. L. Mayer dans une note présentée à l'Académie de médecine a émis l'hypothèse, que le principe actif de la sulfamido-chrysoïdine dans son action antistreptococcique serait un corps hydroxylaminé se formant par oxydation intermédiaire de l'amine et non pas l'amine elle-même. G. Glay a fait jouer à cet hydroxylamine un rôle dans la pathogénie de la méthémoglobinémie.

Il s'ensuit qu'à l'état actuel la question du monde d'action des dérivés organiques du soufre n'est pas encore définitivement tranchée.

OBSERVATIONS

Nous avons classé nos observations en trois groupes.

Le premier comprendra des conjonctivites chez nouveau-nés et enfants de bas-âge.

Le deuxième groupe, les conjonctivites chez adultes.

Au troisième groupe nous traiterons des infections oculaires d'origine gonococcique ou présumées telles, en dehors des conjonctivites.

PREMIER GROUPE

Conjonctivites chez nouveau-nés et chez enfants de bas âge

Obs. N° 1 (Publiée par MM. A. Magitot, A. Du-
bois-Poulsen et Y Geoffroy, S. d'O. 18-3-38). B.....
Yvette, 8 jours. Poids à l'entrée, 3 kilos 800. Conjonc-
tivite gonococcique double d'aspect absolument typhoï-

quë. Le nourrisson avec sa mère sont admis le 22 novembre 1937. *Le traitement classique* est entrepris, mais le 14 décembre, c'est-à-dire 22 jours après le début du traitement, l'état de la petite malade ne s'est pas encore amélioré et la mère, pour des raisons familiales, décide de quitter l'hôpital et emmène son enfant contre notre volonté.

Le 3 janvier 1938 la mère revient à l'hôpital, son enfant est dans un état lamentable, la sécrétion conjonctivale présente de nombreux gonocoques, mais fort heureusement, il n'y avait pas de complications cornéennes.

Le traitement par les dérivés soufrés est entrepris 0 gr. 25 de (1162 F.) par jour, partagé en trois fois dans ses biberons. Il n'est pratiqué aucun lavage ni aucune instillation.

Le 5 janvier c'est-à-dire deux jours après le début du traitement, le bébé ouvre ses paupières, les sécrétions ont disparu, les yeux ont un aspect absolument normal.

Le traitement est continué jusqu'au 11 janvier et l'enfant quitte l'hôpital le 12. Il ne s'est pas produit de rechute.

Obs. N° 2 (MM. A. Magitot, A. Dubois-Poulsen et Y. Geoffroy, S. d'O. 18-3-38). Z... Jacqueline, 11 jours, poids à l'entrée, 3 kilos 700. Conjonctivite go-

nococcique avec un aspect clinique typique. A partir du 23 décembre 1937 l'enfant reçoit 0 gr. 30 de (1162 F.) dans ses biberons en deux fois.

Le 25 décembre les signes oculaires ont presque disparu, le 29 décembre on ne trouve plus de gonocoques, le 31 décembre la mère et l'enfant quittent le service. Il n'y a pas de rechute. La petite malade a été guérie par le traitement sulfamidé seul.

Obs. N° 3. (MM. A. Magitot, A. Dubois-Poulsen et Y. Geoffroy. S. d'O. 18-3-38). G... Marguerite, 6 jours, poids à l'entrée 3 kilos 780. Conjonctivite gonococcique typique. Le 22 janvier, l'enfant reçoit 0 gr. 25 de (1162 F.) par jour, fractionnés en deux. Mais le 28 janvier, l'enfant fait une élévation de température à 38°5. Les jours suivants chaque prise du médicament est suivie de vomissements. On renonce alors au 1162 pour instituer le traitement classique.

Une numération globulaire à la fin du traitement par le 1162 a montré une légère diminution du nombre des globules rouges ainsi qu'une diminution des éléments nucléés. Une deuxième numération faite 15 jours après la cessation du traitement par le 1162 a donné une formule normale.

Obs. N° 4. (MM. A. Magitot, A. Dubois-Poulsen et Y. Geoffroy. S. d'O. 18-3-38). B... Adèle, 2 ans,

poids à l'entrée 13 kilos 500. Conjonctivite à gono de l'œil gauche. La petite malade est mise au traitement par (1162 F.) 0 gr. 50 par jour en deux prises.

Le lendemain la sécrétion est presque tarie et le surlendemain on ne trouve plus de gonocoques dans la sécrétion. 3 jours après le début du traitement, l'aspect extérieur de l'œil est absolument normal, la suppression du traitement est décidée. Mais deux jours après la cessation du traitement la sécrétion réapparaît, le frottis montre à nouveau des gonocoques. Le traitement est repris et 2 jours après l'œil a retrouvé son aspect normal ; on continue le traitement 8 jours encore et l'enfant quitte l'hôpital quelques jours après définitivement guéri. Le traitement sulfamidé a été appliqué seul sans traitement classique.

Obs. N° 5. (Publiée par MM. M.-A. Dollfus, Dr Matteo et Mlle Proux, S. d'O. 18-3-8). M... Rogert, âgé de 4 jours, entre à la crèche du service d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu, le 30 novembre 1937 avec une conjonctivite à gono confirmée bactériologiquement. Un traitement par (1162 F.) 0 gr. 50 par jour en 4 prises est institué en plus du traitement classique. Dès le lendemain la sécrétion est presque nulle, et 3 jours après, on ne trouve plus de gonocoque dans la sécrétion. 8 jours après le début du traitement, l'enfant

sort de l'hôpital complètement guéri. La culture de la sécrétion conjonctivale prélevée le matin au réveil se montre négative.

Obs. 6. (Publiée par MM. A. Dollfus, Dr Matteo et Mlle Proux. S. d'O. 18-3-38). M... A..., âgé de 1 mois. Conjonctivite à gono bilatérale, ayant débuté le cinquième jour après la naissance et ayant été soigné antérieurement par une sage-femme. Le traitement général par ingestion quotidienne de 0 gr. 50 de (1399 F. Rodilone) est institué. Déjà le lendemain la sécrétion a diminué et une guérison complète s'en suit au bout de 8 jours de traitement.

Obs. N° 7. (Publiée par MM. M.-A. Dollfus, Dr Matteo et Mlle Proux. S. d'O. 18-3-38). Maz... âgé de 5 jours, né prématuré de 8 mois 1/2. Conjonctivite bilatérale à gono. On prescrit outre le traitement local l'absorption de 0 gr. 50 de (1399 F.) répartis en quatre prises. L'état de l'enfant allait en s'améliorant quand brusquement, 5 jours après le début du traitement, une cyanose de la face et des extrémités le fait interrompre immédiatement. Quelques jours plus tard la sécrétion à gono étant réapparue, on redonne du (1399 F.) cette fois-ci à doses de 0 gr. 25 par jour ; mais la numération globulaire montrant à cette époque une diminution des polynucléaires, on dé-

cide d'interrompre de nouveau le traitement par (1399 F.).

Une deuxième numération globulaire faite quelques jours plus tard montre une formule globulaire normale. On reprend alors le traitement à doses de 0 gr. 25 par jour ; très vite la sécrétion est tarie et l'enfant sort de l'hôpital complètement guéri. Dans l'ensemble, l'enfant a absorbé 2 gr. 50 de 1399 en 7 jours.

Obs. N° 8. (Publiée par MM. M.-A. Dollfus, Dr Matteo et Mlle Proux. S. d'O. 18-3-38) K. Jacqueline, âgée de 13 jours, présente une conjonctivite à gono unilatérale, traitée pendant 11 jours par le traitement classique sans succès.

Dès son entrée à la crèche de l'Hôtel-Dieu l'enfant est mis au traitement par (1399 F.) 0 gr. 50 par jour associé à un traitement local. Deux jours après le début du traitement l'enfant ouvre seul ses yeux ; l'œdème a presque disparu.

Une numération globulaire pratiquée à cette époque montre une importante diminution des polynucléaires. La dose du 1399 est alors diminuée à 0 gr. 25 par jour. Six jours après le début du traitement, le frottis est négatif ; on cesse le traitement et l'enfant sort quelques jours après de l'hôpital com-

plètement guéri. La formule globulaire s'était normalisée et aucun trouble n'a été signalé.

Obs. N° 9. (Personnelle). B... Lucienne, âgée de 6 jours.

Date d'entrée à l'hôpital le 6 août 1938. Enfant née à terme, présente un écoulement muco-purulent ayant débuté à l'œil gauche le 5^e jour après la naissance. A l'entrée : l'œil droit est sain, mais l'œil gauche présente une tuméfaction palpébrale avec grosse sécrétion muco-purulente, le pus s'écoule abondamment lorsque l'on tente d'entr'ouvrir les paupières. Les cornées sont claires, indemnes de toute atteinte. La conjonctive hyperémiée présente une forte réaction folliculaire. Le frottis fait le jour même, révèle des nombreux gonocoques extra et intra cellulaires.

Un traitement par septoplax est immédiatement institué, $\frac{3}{4}$ d'un comprimé partagé en trois biberons par 24 heures, à intervalles égaux. En plus, lavages fréquents au permanganate de potasse.

Le 8 août, 48 heures après le début du traitement la petite malade ouvre spontanément ses yeux, la sécrétion à ce moment est presque nulle.

On continue le traitement jusqu'au 13 août et la malade sort le 18 août complètement guérie.

Aucun signe d'intolérance ne s'est produit.

Obs. N° 10. (Personnelle). H... Christianne, âgée de 1 mois.

Date d'entrée à l'hôpital, le 11 mars 1938. Les troubles oculaires ont débuté par une rougeur et une sécrétion le 25 février, mais la petite malade n'est amenée à l'hôpital que 14 jours après. Elle présente en ce moment un tableau typique de conjonctivite gonococcique des deux yeux. Un pus bleu jaunâtre très abondant pullule de gonocoques extra et intracellulaire ; mais les cornées sont intactes.

La petite malade est mise au « septoplix » $3/4$ d'un comprimé de 0 gr. 5 par 24 heures en 4 prises.

Le 13-3-38, on constate une certaine amélioration ; le gonflement des paupières persiste mais la sécrétion est moins abondante.

Le 15-3-38, l'enfant ouvre spontanément ses paupières, la tuméfaction a complètement disparu.

La malade ayant présenté un vomissement, nous avons procédé à une numération globulaire qui a montré une légère diminution des éléments nucléés.

Nous avons diminué la dose jusqu'à 0 gr. 25 et les vomissements ne se sont plus reproduits.

Le 19-3-38, la malade va bien, plus de sécrétion ; les yeux sont devenus normaux. Quelques jours après l'enfant sort de l'hôpital complètement guérie.

Obs. N° 11. (l'personnelle). A... Jacques, âgé de 7 jours.

Date d'entrée à l'hôpital : le 29 novembre 1938.

L'enfant, un prématuré, présente une conjonctivite de l'œil droit, un gonflement des paupières et sécrétion d'un pus verdâtre qui contient des gonocoques extra et intracellulaires. L'œil gauche est d'apparence saine. Les deux cornées sont intactes.

Le petit malade est mis au traitement par « Septoplix », 3/4 d'un comprimé partagé en 4 biberons.

Le 3-12-38, on peut constater une légère amélioration, mais la sécrétion, quoique moins abondante, contient toujours des gonocoques.

Les jours suivants, l'état du petit malade restait stationnaire et les frottis faits tous les deux jours ont successivement révélé la présence des gonocoques dans la sécrétion.

Nous considérions ce cas comme réfractaire à la chimiothérapie et nous avions décidé d'abandonner le « Septoplix » et de passer au traitement classique, quand le 18-3-37 les parents du petit malade se sont présentés à l'hôpital pour emmener leur enfant.

Malgré nos insistances et nos avertissements aux parents du grand danger qu'encourt leur enfant, ils l'ont emmené de force et nous ne l'avons plus revu.

Obs. N° 12. (Personnelle). T... Monique, âgée d'un mois.

Date d'entrée à l'hôpital : le 5 octobre 1938.

L'enfant présente une conjonctivite gonococcique ODG dont le début remonte à 4 jours.

A l'examen, l'œil droit présente un gros épaissement de la conjonctive tarsienne, avec œdème des paupières. L'atteinte de l'œil gauche semble être plus modérée. Les deux cornées sont intactes.

La sécrétion, très abondante, contient de nombreux gonocoques extra et intracellulaires.

La malade est mise au traitement par du « Septoplax », un comprimé de 0 gr. 5 par 24 heures en 4 prises.

Dès le lendemain, une grosse amélioration s'est produite, en trois jours la sécrétion disparaît et la petite malade sort complètement guérie le 12-10-38. Aucun accident ne s'est produit au cours du traitement.

Analyse des observations du premier groupe

La première observation rapporte un cas où la sécrétion conjonctivale n'a pas disparu après 26 jours de traitement classique.

2 jours de traitement par les dérivés soufrés amènent un arrêt de la sécrétion et en 8 jours on obtient une guérison complète.

Obs. N° 2. — Disparition de la sécrétion en 2 jours et guérison complète en 9 jours ; aucun autre traitement en dehors du sulfamide n'a été appliqué. MM. A. Magitot et A. Dubois-Poulsen nous ont ainsi donné une preuve absolue de l'efficacité du sulfamide.

Obs. N° 3. — Une numération globulaire faite au cours du traitement à l'occasion d'un vomissement révèle une diminution des éléments nucléés. L'administration du sulfamide est suspendue et quelques jours après la formule sanguine redevient normale et tout rentre dans l'ordre.

Obs. N° 4. — Nous rapporte un cas avec rechute, le traitement sulfamidé n'ayant pas été prolongé suffisamment.

Obs. N° 5 et N° 6. — Promptes guérisons sans aucun incident.

Obs. N° 7. — Rapporte un cas où au cours du traitement une cyanose est apparue ; la formule sanguine a montré une diminution des éléments nucléés. La suspension du sulfamide fait tout rentrer dans l'ordre.

Obs. N° 8. — Un cas où, après un échec du traitement classique, le traitement par le sulfamide amène une prompte guérison. On a été amené au cours du traitement à diminuer la dose du médicament, la formule sanguine montrant une légère diminution des polynucléaires.

Obs. N° 9. — Guérison en 9 jours sans aucun incident.

Obs. N° 10. — Léger changement dans la formule sanguine nécessitant une diminution de la dose du médicament.

Obs. N° 11. — Un cas qu'il faut considérer comme réfractaire aux dérivés soufrés.

Obs. N° 12. — Conjonctivite gonococcique bilatérale guérie en 8 jours sans aucun incident.

DEUXIÈME GROUPE

*Conjonctivite gonococcique
survenue chez des adultes*

Obs. N° 1. (Publiée par MM. Pagès et Duguet, S. d'O., 18-3-38.)

Da..., 40 ans, présente une conjonctivite à gono unilatérale attribuée auparavant à une projection d'une gouttelette d'acide dans l'œil. Le malade est atteint par ailleurs d'une blennorragie aiguë.

Le traitement par (1162F) à doses de 4 grammes par jour en 4 prises est institué. Dès le lendemain, une amélioration survient et 3 jours après la conjonctive est nette, sans sécrétion. Guérison complète en 14 jours.

Obs. N° 2. (Publiée par MM. Pagès et Duguet, S. d'O., 18-3-38.)

Abd..., 22 ans, présente une conjonctivite à gono unilatérale depuis 5 jours. Au moment de l'examen, on révèle une large ulcération cornéenne dans le quadrant supéro-interne.

En raison de la gravité, on institue un traitement à doses très élevées de (1162F) à raison de 6 grammes par jour. On y joint l'injection de 5 cc. de lait.

3 jours après le début du traitement les sécré-

tions conjonctivales ont considérablement diminué. La progression de l'ulcération cornéenne a été arrêtée net. La dose du médicament est alors réduite à 4 gr. par jour.

12 jours après le début du traitement le malade est considéré comme guéri, la vision de l'œil malade présentait à ce moment $VOP = 1/10$.

Obs. N° 3. (Publiée par MM. Pagès et Duguet, S. d'O. 18-3-38.)

Moussa B..., 22 ans, présente une conjonctivite gonococcique de l'œil gauche évoluant depuis trois jours.

Le malade est traité par le (1162F) à la dose de 4 gr. par jour.

Le lendemain on ne trouve plus de gonocoque dans la sécrétion et 7 jours après le malade sort de l'hôpital complètement guéri.

Obs. N° 4. (Publiée par MM. Dollfus, Matheo et Mlle Proux, S. O., 18-3-38.)

M. G..., 29 ans, entre à l'hôpital Hôtel-Dieu pour une conjonctivite unilatérale à gono.

Pendant 5 semaines environ le malade a été soumis au traitement classique, mais la guérison définitive n'est pas survenue, car l'examen bactériologique révélait des gonocoques dans la sécrétion

conjonctivale et la culture de cette sécrétion se montrait positive.

A ce moment on a commencé le traitement par le (1162F à raison de 3 gr. par jour. 4 jours après, la sécrétion montre pour la première fois depuis 40 jours l'absence de gonocoques. Depuis, l'examen bactériologique se maintient négatif et le malade sort guéri après 8 jours de traitement par le (1162F).

Obs. N° 5. (Publiée par MM. Dollfus, Matheo et Mlle Proux, S. O., 18-3-38.)

Mme B..., 27 ans, entre le 30 octobre 1937 à l'Hôtel-Dieu pour une conjonctivite unilatérale ayant débuté 3 jours auparavant par une sécrétion purulente abondante.

A son entrée à l'hôpital elle est soumise au traitement classique ; cependant, le 1^{er} novembre, elle présente une cornée trouble avec ulcération en coup d'ongle et un petit hypopion.

3 jours après, la sécrétion est très diminuée et l'hypopion a disparu, mais la cornée demeure trouble.

Le 9 novembre, l'ulcération cornéenne persiste.

Le 11 novembre, une amélioration rapide avec éclaircissement de la cornée ; l'ulcération se comble.

On décide de suspendre le traitement, mais deux jours après un petit hypopion réapparaît.

Le traitement est alors repris et l'hypopion disparaît et quelques jours après la malade est considérée comme guérie.

La malade a été revue un mois après ; les lésions cornéennes sont cicatrisées, mais la malade présente une acuité visuelle égale à 1/10 du côté malade.

Obs. N° 6. (Publiée par MM. A. Magitot, A. Du-bois-Poulsen et G. Geoffroy, S. d'O., 18-3-38.)

J... Henri, âgé de 34 ans.

Date d'entrée à l'hôpital : le 13 février 1938.

Le malade vient consulter le 12 courant, disant avoir été accidenté du travail le 6 février par brûlure d'acide sulfurique à l'œil droit.

A l'examen nous avons en effet trouvé un dépoli cornéen avec kératite en coup d'ongle étendu au limbe de X h. à II h. La conjonctive sécrétait abondamment en laissant écouler un pus verdâtre. Les paupières étaient gonflées et la conjonctive bulbaire formait un gros chémoris. La région prétragienne était soulevée par un gros ganglion prétragien.

Devant ce tableau clinique nous avons tout de suite pensé à une infection gonococcique et nous avons procédé à un examen microscopique du pus, qui a révélé de nombreux gonocoques intra et extracellulaires.

Le malade ne présentait pas d'écoulement uré-

tral, mais il nous a avoué avoir eu un rapport pervers (manipulation digitale) le 8 courant. Dans ses antécédents : un chancre mou il y a 1 an 1/2 soigné comme tel à Saint-Louis.

Nous avons procédé à des examens de laboratoire dont voici les résultats :

Bordet-Wasserman	positif
Kahn	positif
Meincke	positif
Gonorréaction	positive
Urines : claires, pas de sucre ni albumine.	

Le malade a été mis immédiatement au traitement par du « Septoplix », 6 comprimés de 0 gr. 5 chacun en prises espacées pendant 24 heures ; en plus, traitement classique par lavages au permanganate de potassium et traitement de choc par injection du lait. Un monocle sur l'œil gauche, qui en ce moment était intact.

Les jours suivants le kératite en coup d'ongle s'est transformé en abcès siégeant entre les lamelles cornéennes vers XII heures, mais la sécrétion a considérablement diminué ainsi que le gonflement palpébral et le chemosis a disparu.

Une numération globulaire faite le 18 février a montré une augmentation des éléments nucléés ;

refaite 8 jours après, le nombre des éléments nucléés était encore plus grand, s'élevant à 13.600 ; le nombre des hématies étant normal.

L'examen microscopique de la sécrétion conjonctivale fait le 25-2-38 ne montre plus de gonocoques.

Nous avons néanmoins continué le traitement, étant donné la gravité du cas, en diminuant les doses du « Septoplax » jusqu'à 2 comprimés par jour.

L'état du malade se maintient très bon, mais la cornée reste opaque. Un frottis de la sécrétion conjonctivale fait le 2-3-38 ne révèle rien d'anormal et le malade sort de l'hôpital le 7-3-38.

Le malade est guéri de sa conjonctivite, mais la vue de son œil droit est fortement compromise. La complication cornéenne ne semble donc pas être influencée par le traitement sulfamidé.

Obs. N° 7. (Personnelle).

Mme M... Louise, âgée de 63 ans.

Date d'entrée à l'hôpital : le 6 août 1938.

La malade entre à l'hôpital pour une conjonctivite de l'œil gauche ayant débuté 2 jours auparavant.

A l'examen, la malade présente un gros écoulement purulent de l'œil gauche avec chémosis et gonflement des paupières. L'œil droit semble indemne.

L'examen microscopique du pus conjonctival révèle des gonocoques extra et intracellulaires. Une culture faite le jour même devait montrer des colonies de gonocoques typiques.

Nous avons interrogé la malade pour dépister la source de la contagion et il semble que la malade s'était contaminée en raccommodant du linge souillé par du pus urétral.

Nous avons mis la malade au traitement par du « Septoplix », 8 compris de 0 gr. 5 par jour, lavages au permanganate de K à 1 p. 6.000.

Dès le lendemain on a pu constater une grosse amélioration. Le 8 août il ne subsiste aucune rougeur des conjonctives ; le chémosis a disparu et la sécrétion est à peine marquée.

L'examen microscopique fait le 11-8-38 montre quelques cellules épithéliales, quelques mononucléaires, mais pas de gonocoques. Mais le 13-8-38, les gonocoques réapparaissent dans la sécrétion.

On continue le même traitement, quand, le 17-8-38, la malade fait une éruption érythémato-papuleuse sans fièvre, avec un état général bon. Cette éruption a disparu au bout de 3 jours.

A cause de cet accident nous avons interrompu immédiatement l'administration du « Septoplix » tout en continuant les lavages.

Le 19-8-38, on trouve dans la sécrétion de rares

gonocoques. On continue les lavages, et le 26-8-38 l'examen microscopique de la sécrétion est négatif. Les examens consécutifs faits les jours suivants ont été depuis tous négatifs et la malade sort de l'hôpital le 10-9-38 complètement guérie.

Obs. N° 8. (Personnelle).

V... Marcel, âgé de 19 ans.

Date d'entrée à l'hôpital : le 29 août 1938.

Le malade se présente avec une conjonctivite purulente de l'œil droit ayant débuté il y a deux jours. Les paupières, très fortement gonflées, laissent écouler abondamment un pus verdâtre, la conjonctive bulbaire formant un gros chémosis. La cornée semble être intacte.

L'examen du pus conjonctival révèle de nombreux gonocoques intra et extracellulaires.

Nous avons interrogé le malade, qui n'a pourtant pas présenté d'écoulement urétral, pour connaître le mode de contagion. Il nous a d'abord raconté des histoires invraisemblables d'un coup de poing qu'il aurait reçu, finalement il nous a avoué avoir eu un rapport homo-sexuel, et en effet nous avons constaté chez lui une rectite gonococcique.

Le malade a été mis au traitement « Septoplax » 4 grammes en 24 heures et lavages au permanganate de K.

Le 2 septembre on ne trouve plus de gonocoques dans la sécrétion. Les examens microscopiques ultérieurs ont été tous négatifs. Le malade sort complètement guéri de sa conjonctivite le 7 septembre 1938.

Nous avons cherché sur le malade la gono-réaction qui a donné un résultat négatif ainsi que les réactions de Hecht, Wasserman et Kahn qui ont été toutes négatives.

Le malade a absorbé en 10 jours 35 grammes de « Septoplax » sans présenter la moindre intolérance.

Analyse des observations du 2° groupe

L'observation N° 1 rapporte une guérison prompte et complète en 14 jours. Le traitement classique n'ayant jamais réalisé de guérison si prompte.

Obs. N° 2 est intéressante par le fait que l'ulcère de la cornée a pu, paraît-il, être favorablement influencé par le traitement sulfoné.

Ob. N° 3. Une guérison en 7 jours avec disparition des gonocoques de la sécrétion dès le lendemain du traitement.

Obs. N° 4 illustre bien un cas où 40 jours de traitement classique n'ont pas suffi pour faire dispa-

raître le gonocoque de la sécrétion. Par contre, la sécrétion devient stérile au bout de 4 jours de traitement par les dérivés soufrés.

Obs. N° 5 rapporte un cas où le traitement classique n'a pu empêcher l'ulcération de la cornée avec hypopion. Le traitement sulfoné semble influencer favorablement la cicatrisation de la cornée et amène une disparition de l'hypopion.

Obs. N° 6 rapporte un cas où un traumatisme antérieur avait favorisé l'apparition d'une complication cornéenne ; cette dernière ne semble pas être très favorablement influencée par le traitement sulfamidé.

Obs. N° 7. — Un cas où un accident cutané apparu pendant le traitement nous a fait suspendre l'administration du sulfamide. Fait intéressant à constater, qu'après l'arrêt du sulfamide il n'a fallu que 10 jours de traitement par des lavages pour amener une guérison complète. Nous attribuons au sulfamide pris auparavant par la malade pendant 11 jours cette abréviation de la durée du traitement.

Obs. N° 8. Guérison en 9 jours sans aucun incident.

TROISIÈME GROUPE

*Infections gonococciques, ou présumées telles,
en dehors de la conjonctivite.*

Obs. N° 1 (Dollfus).

Dacryo-adénite bilatérale d'origine gonococcique.

Mme T..., âgée de 26 ans, présente une dacryoadénite bilatérale d'origine gonococcique, survenue brusquement le 10 octobre 1937.

La malade est hospitalisée et soumise à un traitement par la séptazine à raison de 8 comprimés de 0 gr. 5 chaque par jour, répartis en 4 prises dans la journée.

Le 13 octobre on constate une diminution nette de symptômes objectifs et subjectifs.

Le 18 octobre la malade sort de l'hôpital complètement guérie. En 8 jours elle a absorbé 32 grammes de benzyl-amino-benzène sulfamide sans aucun incident.

* * *

Il nous a paru intéressant de rapporter ici quelques observations de cas d'iritis traitées avec des chances diverses par les dérivés organiques du sou-

fre. Nous savons combien il est difficile de faire un diagnostic étiologique des iritis et des irido-cyclites d'après le tableau clinique seul, d'autre part les examens de laboratoire en ce qui concerne le cas particulier des iritis présumées gonococciques ne prêtent pas à l'heure actuelle une base solide pour discerner à coup sûr leur étiologie. Il est donc très utile de retenir ce traitement nouveau dans les cas, présumés d'origine gonococcique ou dans les cas d'origine inconnue, où tous les traitements ont échoué.

Obs. N° 2. (Due à l'obligeance de M. Pierre Moraix).

Irido-cyclite d'origine inconnue.

L... S..., âgé de 27 ans se présente à l'hôpital pour une baisse considérable de la vue du côté droit.

A l'examen l'œil droit présente une forte injection périkératique, l'iris est en myosis et l'œil très douloureux à la palpation.

A la lampe à fente — précipités denses sur la face postérieure de la cornée, nombreuses synéchies postérieures qui empêchent la dilatation pupillaire.

L'acuité visuelle de l'œil droit est égale à $1/50$
Vog = $10/10$.

Les recherches de laboratoire : Bordet-Wasserman négatif. Hecht négatif. Kahn négatif. La gonoréaction a été aussi négative.

Mais dans les antécédents du malade nous avons noté une blennorragie à l'âge de 20 ans.

Il nous a été très difficile de discerner l'étiologie de cette Irido-cyclite et nous avons soumis le malade au traitement par de Cy de Hq et traitement de choc par injection intramusculaire de 5 c.c. de lait.

L'état du malade est resté stationnaire malgré ce traitement. Nous avons alors décidé d'avoir recours au sulfamide. 6 comprimés de Septoplix par jour.

Après trois jours de traitement, une grosse amélioration se laisse percevoir. La vision monte de $1/50$ à $5/50$ les précipités de cyclite sont devenus rares, la pupille se laisse bien dilater et on peut éclairer le fond de l'œil.

Au bout de 15 jours de traitement la vision monte jusqu'à $2/10$. Le Septoplix est suspendu à ce moment. Nous avons continué seulement le traitement local.

Nous avons suivi le malade, sa vision s'améliorait petit à petit et un mois après, la vision de l'œil droit était égale à $5/10$ du côté malade, elle est montée quelque temps après à $8/10$.

Obs. N° 3. Iritis à rechutes de l'œil gauche.

Mme B..., âgée de 32 ans est atteinte depuis 5 années d'une iritis à rechutes de l'œil gauche

qui ne cède à aucun traitement. En novembre 1937 la malade contracte une blennorragie, en même temps il se produit dans l'œil malade une forte poussée d'iritis. La malade a été soumise au Septoplax à raison de 3 grammes par jour. Au bout de 8 jours de traitement, l'œil est devenu blanc et depuis 6 mois la malade ne présente plus de rechutes.

Analyse des observations du 3^e groupe :

L'observation N° 1 est une démonstration splendide de l'efficacité du traitement sulfoné dans un cas de dacryo-adénite gonococcique. Nous assistons à une disparition des douleurs et des symptômes objectifs en espace de 3 jours et à une guérison complète en 8 jours.

Obs. N° 2 montre l'intérêt que l'on peut avoir à appliquer le traitement sulfamidé dans les irido-cyclites d'origine inconnue.

Obs. N° 3 pose le problème de la spécificité des dérivés soufrés, de savoir si les dérivés soufrés ont agi sur une complication gonococcique surajoutée à l'iritis ancienne ou si leur action s'était portée sur des germes inconnus.

CHAPITRE VI

POSOLOGIE

Nous croyons utile d'indiquer quelques règles élémentaires dans l'application des dérivés soufrés que chaque clinicien doit bien connaître.

Au point de vue de leur toxicité les divers produits ne sont pas indifférents, leur activité diffère aussi d'un produit à l'autre. Levaditi et Vaisman ont cru, grâce à la mucine (Méthode de Nungester, Wolf, Jourdonais et Miller) avoir trouvé une méthode permettant de doser l'activité des dérivés soufrés.

Mais tout en appréciant l'énorme valeur des données expérimentales, il faut, cependant, compter avec les réactions propres à l'homme et surtout à l'homme malade.

En règle générale, la thérapeutique par dérivés organiques du soufre, indépendamment de la nature

du médicament en cause, ne doit pas être continuée plus de 15 jours sans interruption.

Pendant la cure de sulfamide nous pouvons recommander avec A.-J. Cokkinis les précautions suivantes : ingestion de grandes quantités de liquides, administration de glucose, suppression des aliments contenant du soufre, et des cathartiques salins, régime pauvre en résidus, et de valeur calorifique connue ; surveiller avec soin les premiers symptômes d'intolérance : pâleur, vomissements, ulcérations de la bouche, cyanose, dyspnée, examiner l'acuité visuelle, la formule leucocytaire et, si possible, le spectre sanguin.

Il est aussi de règle de prescrire du bicarbonate en même temps que le sulfamide pour prévenir l'acidose ; il faut aussi noter que les malades alités supportent beaucoup mieux le traitement que les ambulants.

Une prudence excessive est nécessaire à l'égard des sujets atteints de lésions rénales ou hépatiques, ou des anémiés ; il vaut mieux dans tous ces cas s'abstenir de la chimiothérapie et avoir recours à d'autres méthodes.

Il est à noter également que les asthmatiques, les urticariens et les dysglandulaires sont plus sujets à des accidents que des individus normaux.

Notons que certaines associations au traitement

par dérivés soufrés peuvent être malheureuses, les sels d'or, l'arsenic, le bismuth par exemple.

Le premier point à considérer dans le choix du médicament est sa toxicité, vient ensuite son activité curative. Certains phénomènes d'intolérance ou de toxicité sont communs à tous les dérivés soufrés. Mais aux doses minimales les accidents sont très rares. Ils deviennent d'autant plus marqués que les doses administrées augmentent. On peut réellement considérer les intoxications comme la rançon des fortes doses que l'on est obligé de prescrire quand on veut appliquer la chimiothérapie seule non associée.

Il est donc préférable, là où les conditions le permettent d'associer le traitement classique au traitement chimiothérapique (dans le cas particulier des conjonctivites gonococciques qui nous intéresse.

Nous rapportons dans notre travail des observations de malades traités tantôt par le 1162 F. tantôt par le 1399 F. avec un succès presque égal. D'autres produits, dont nous avons rapporté quelques-uns dans le chapitre de chimie, ont été préconisés par différents auteurs et leur donnèrent d'excellents résultats. Nous n'avons donc pas de préférence et nous croyons que dans cette nouvelle thérapeutique il faut pour se prononcer sur le choix définitif du médicament, attendre des résultats nouveaux.

Après avoir tracé la ligne de conduite générale

dans le traitement par les dérivés organiques du soufre, nous voulons indiquer les doses et le mode d'emploi des médicaments qui nous ont servi pour nos malades.

La dose varie considérablement de l'adulte à l'enfant ; d'autre part, comme nous l'avons déjà mentionné le traitement mixte (association du traitement par dérivés soufrés au traitement classique) permet l'emploi de doses plus faibles, donc moins nocives.

Employé seul, les doses de sulfamide pour adulte peuvent atteindre 4 grammes pendant 2 ou 3 jours. Cette dose est abaissée à 3 grammes dans les jours qui suivent et pendant une semaine au moins, pour être diminuée encore jusqu'à guérison.

Les doses du sulfamide associé au traitement classique sont les suivantes : 3 grammes pendant 2 ou 3 jours, cette dose est abaissée à 2 grammes jusqu'à guérison.

Cependant lorsque le traitement est poursuivi pendant longtemps, il vaut mieux après un traitement d'attaque de 1 à 2 jours avec 2 grammes, passer à des petites doses de 1 gramme par jour et même 0 gr. 50.

La posologie pour l'enfant est plus difficile à déterminer. Les auteurs qui ont les premiers appliqué le sulfamide ont procédé par tâtonnement. Nous

croions que les doses les plus rationnelles pour un traitement par sulfamite seul sont celles données par Schwentker et Clason fondées sur le poids de l'enfant. La dose *maxima* par jour serait égale à 1 gr. de sulfamide par 9 kilogr. de poids, ce qui représente pour un nourrisson environ 0 gr. 50 par jour.

Pour un traitement associé au traitement classique les doses pour un nourrisson varient de 0 gr. 12 à 0 gr. 25 par jour, suivant la règle préconisée par Guillard, Vallet et Bourgouin, donnant 0 gr. 08 par kilogr. de poids.

Les divers produits sulfamidés existent dans le commerce sous forme de comprimés de 0 gr. 50 par comprimé. Il est utile de fractionner les doses quotidiennes et les prendre en 4 fois : aux trois repas et au milieu de la nuit. Pour les nourrissons on réduit les fragments en poudre que l'on met dans le biberon.

L'activité du médicament se manifeste soudainement, dans les cas favorables, même si la dose employée est relativement faible.

Il est inutile de poursuivre le traitement chimiothérapique après le 5^e jour, si son action tarde à se produire et si l'on décèle à ce moment le gonocoque dans la sécrétion.

CHAPITRE VII

ACCIDENTS

La plupart des corps chimiques actifs en thérapeutique humaine sont du fait même de leur activité, doués d'un certain pouvoir toxique. Les dérivés organiques du soufre ne font pas exception à cette règle. La présence du noyau benzéique dans leur molécule, leur parenté avec l'aniline dont certains d'entre eux ne diffèrent que par la présence du radical sulfamidé SO^2NH^2 , permettaient de prévoir que des accidents surviendraient dès que l'usage de ces drogues se généraliserait.

La variabilité des accidents quant à leur aspect clinique et leur gravité rend la question de leur pathogénie très complexe. Certains d'entre eux sont dus à l'effet du toxique ; d'autres, au contraire, ne peuvent être expliqués que par la notion des sensibilités individuelles. En effet, la quantité du toxique n'est pas le facteur causal unique de l'accident. Si,

en présence d'une intoxication massive, tous les sujets réagissent de la même façon, en présence d'une intoxication faible, les individus réagissent en raison de leur sensibilité propre. Il est donc difficile sur un sujet normal de savoir le type réactionnel qu'on va obtenir.

On peut à ce point de vue distinguer deux groupes principaux d'accidents :

1° Des accidents qui sont des manifestations d'intolérance ou de biotropisme ;

2° Des accidents qui relèvent du processus d'intoxication.

Nous les étudierons d'après leur localisation, leur fréquence, leur date d'apparition et leur gravité.

Nous énumérerons les principaux d'entre eux, signalés en France ou à l'étranger ; quelques-uns retiendront spécialement notre attention à cause de leur gravité. Nous envisagerons aussi les moyens de thérapeutique et les mesures préventives à prendre. Dans la mesure du possible nous discuterons également leur pathogénie.

D'une manière générale le traitement par les organiques du soufre entraîne un peu de fatigue et très souvent le malade se plaint de céphalée et parfois de rachialgie. La céphalée est d'une intensité

variable, elle cesse généralement avec les calmants classiques.

L'asthénie peut être très marquée s'accompagnant d'un certain degré de pâleur.

Ces incidents surviennent à des moments divers dans la thérapeutique, surtout au début, lors de la première semaine où les doses sont plus élevées, mais ils sont signalés même avec des doses faibles. Ils sont aussi plus fréquents chez les malades ambulants.

Ces incidents ne comportent aucune gravité, néanmoins ils doivent être recherchés avec soin, leur apparition incite le clinicien à être particulièrement attentif et prudent. Ce sont en quelque sorte des symptômes d'alarme.

D'autres signes subjectifs ont été signalés par différents auteurs : la somnolence (Gaté), la prostration (Colebrook), vertiges et étourdissements (Gaté).

Tous ces symptômes cèdent facilement à la cessation du traitement ou à une diminution des doses du médicament.

Accidents cutanés.

Assez souvent on constate des accidents cutanés de gravité variable, allant des éruptions cutanées bénignes disparaissant très vite, jusqu'aux dermites

graves. Cette variabilité incite à leur opposer une pathogénie différente.

Les éruptions bénignes semblent relever des phénomènes d'intolérance ou de biotropisme ; les dermites graves seraient plutôt des toxidermies déterminées par les dérivés soufrés.

Les éruptions bénignes se présentent sous une forme « type érythème du 9^e jour ». Leur apparition se fait généralement entre le 8^e et 12^e jour ; c'est une éruption à type morbilliforme ou scarlatiniforme qui semble être localisée le plus souvent sur les bras et sur les cuisses quelquefois aussi à la face. Elle peut s'accompagner parfois de température et d'asthénie, mais elle cesse rapidement si l'on suspend le traitement.

Certains auteurs ont voulu voir à la base de la production de certaines éruptions un phénomène de photo-sensibilisation. En effet, des accidents cutanés ont été observés chez des malades traités par des dérivés organiques du soufre, après une exposition prolongée au soleil. Il nous paraît préférable dans des cas pareils de suspendre la chimiothérapie soufrée.

A côté de ces éruptions à pronostic bénin, on a signalé des cas rares de dermites graves au cours du traitement par des dérivés organiques du soufre. Meyers, Herde et Balcersky ont rapporté une observation d'une dermite exfoliatrice consécutive à l'emploi du sulfanilamide.

M. H. Goodman et Charles Lévy ont observé deux cas de toxidémie grave, avec gros œdème de la nuque et des bras, des éléments maculo-papuleux accompagnés de lichénification et enfin de la fièvre une légère albuminurie.

Il faut connaître aussi la possibilité au cours du traitement d'un érythème purpurique, de phénomènes urticariens plus ou moins intenses et parfois d'œdème de la face à type œdème de Quincke.

Accidents sanguins.

Les plus importants à connaître sont les accidents sanguins. Nous savons en effet que les dérivés organiques du soufre passent très vite dans le sang qui les transporte à travers l'organisme vers les émonctoires.

Certaines modifications peuvent se produire portant sur les éléments du sang qui véhiculent le toxique.

Les dérivés organiques du soufre peuvent provoquer des accidents imputables à la transformation d'une partie de l'hémoglobine en méthémoglobine ou en sulfhémoglobine. La pathogénie de ces accidents n'est pas encore complètement élucidée. Ils ont été signalés non seulement avec les dérivés soufrés mais aussi avec les métaux lourds, le Bismuth et

l'Or. H. E. Archer et G. Discombe leur attribuent la pathogénie suivante : « La sulfhémoglobinémie intracorpusculaire provoquée par l'administration de médicaments dérivant de l'aniline a pour cause une combinaison de l'hémoglobine avec l'hydrogène sulfuré provenant du tractus intestinal ; cette réaction est catalysée par le médicament circulant dans le sang. L'absorption normale des produits de digestion des protéines dans l'intestin grêle est diminuée par les purgatifs qui sont ainsi responsables d'une augmentation de putréfaction dans le côlon et d'une plus forte production d'hydrogène sulfuré ».

C'est pourquoi, d'après Archer et Discombe, « les cathartiques salins sont particulièrement actifs à ce point de vue, puisque leurs propriétés osmotiques maintiennent le contenu du côlon dans un état semi-fluide favorisant la putréfaction ». Le rôle de ces cathartiques dans la production de la méthémo ou sulfhémoglobinémie pourrait être mis en évidence huit fois sur dix.

P. Gley donne à ce sujet l'explication suivante : d'après lui, l'aniline et ses dérivés sulfamidés ou non agissent de la même manière sur le sang. Ils produisent tantôt de la sulfhémoglobinémie, tantôt de la méthémoglobinémie, suivant que le sang contient ou non des sulfures ; la fonction amine de l'aniline et de ses dérivés subirait d'abord une oxydation don-

nant de l'hydroxylamine correspondante ; si le sang ne contient pas de sulfures, l'hydroxylamine en se réduisant oxyderait l'hémoglobine qui passe ainsi à l'état de méthémoglobine. Si le sang contient des sulfures, la réduction de l'hydroxylamine produirait, au contraire, de la sulfhémoglobine. D'après cet auteur ces altérations ne peuvent pas se produire avec les azoïques dans lesquels la fonction amine du p. amino-benzène sulfamide est bloquée par la liaison azoïque, par conséquent ne peut pas se transformer en fonction hydroxylamine et agir sur l'hémoglobine.

Cliniquement la sulfhémoglobinémie se traduit par de la cyanose, mais celle-ci n'est pas d'apparition constante. D'autre part, toute cyanose au cours d'un traitement par dérivés soufrés n'est pas d'origine sulfhémoglobinémique ; il y a des cyanoses d'une pathogénie inconnue ; parmi les autres signes sont ceux caractéristiques d'une intoxication : affaiblissement notable, des sueurs, une diminution du nombre des globules rouges avec anisocytose et anisochromie, un examen spectroscopique du sang révèle la présence de sulfhémoglobine.

La cyanose due à la sulfhémoglobinémie est spectaculaire et dramatique. Une coloration bleutée, impressionnante, apparaît au niveau de la face et des extrémités ; c'est une couleur bleu-noirâtre de la face,

des lèvres, de la langue, des conjonctives, des mains et des ongles. Cet état contraste souvent avec l'absence de dyspnée et cette coloration isolée peut être parfois le seul signe noté en dehors de tout autre symptôme créant un véritable paradoxe. Le sang retiré par saignée est foncé. Le pronostic est sérieux, cet accident étant surtout dangereux chez des malades anémiques.

Le traitement de la sulfhémoglobinémie consiste à arrêter immédiatement l'administration des dérivés soufrés. Il comporte également l'usage de l'oxygène et surtout des transfusions sanguines. Comme préventif, proscrire l'emploi des cathartiques salins chez des malades en traitement par des dérivés organiques du soufre et des composés du soufre autres que le médicament.

La méthémoglobinémie est un accident relativement rare. Il se présente cliniquement comme la sulfhémoglobinémie, l'analyse spectral du sang révèle la présence de méthémoglobine. Son pronostic est moins grave. Le traitement consiste, en dehors de suspension des dérivés soufrés, en usage de l'oxygène, W. B. Windel recommande le bleu de méthylène.

L'accident le plus grave, fort heureusement très rare, commun à presque tous les médicaments de la chimiothérapie actuelle est l'agranulocytose. Il re-

tiendra particulièrement notre attention à cause de sa gravité, il faut bien le connaître et l'avoir présent à l'esprit pour le révéler dès le début de son apparition.

La date de son apparition par rapport à l'administration des médicaments est variable.

Le début est généralement brusque et constitué par des phénomènes généraux : frisson et fièvre élevée, malaise général intense, accompagné ou immédiatement suivi des phénomènes bucco-pharyngés. En quelques heures la période d'état s'est constituée ; on a alors :

1° Signes bucco-pharyngés — c'est une angine d'abord rouge, puis pultacée, pseudo-membraneuse et enfin ulcéro-nécrotique, ou une stomatite constituée par des ulcérations gingivales et buccales.

Ces lésions s'accompagnent de signes fonctionnels toujours très marqués, la dysphagie, le trismus, une salivation abondante l'haleine fétide et d'une réaction ganglionnaire angulo-maxillaire peu volumineuse mais très sensible à la pression.

Les ulcérations elles-mêmes sont peu profondes, leurs bords sont nets, leur fond sanieux ; la région avoisinante peut être le siège d'une tuméfaction dure et douloureuse.

2° Syndrome toxi-infectieux.

L'état général est profondément touché, la fiè-

vre s'élève à 39°-40° et réalise un court plateau. Le pouls est rapide, mou, dépressible. Des frissons, une sensation de malaise intense, des douleurs lombaires, des courbatures, de la céphalée, des douleurs osseuses, des signes nerveux d'excitation ou de dépression complètent le tableau.

Les téguments sont jaunâtres, parfois franchement ictériques.

Le cœur donne quelques signes d'asthénie cardiovasculaire, mais aucun symptôme organique. Les poumons sont normaux.

Les urines sont rares, hautes en couleur, elles renferment souvent une petite quantité d'albumine. La splénomégalie reste modérée ; elle manque le plus souvent.

Pas d'hépatomégalie, pas de signes digestifs, l'abdomen est souple et on ne trouve pas de signes de réaction péritonéales.

3° Signes hématologiques.

a) Globules blancs. — La leucopénie est constante et considérable ; elle va de 4.000 à 400 globules blancs par mmc. La gravité du pronostic ne peut être déduite de l'intensité temporaire de la leucopénie, cependant les signes cliniques suivent une marche parallèle, la leucocytose correspondant généralement à une amélioration de l'état général.

b) Formule leucocytaire. — On rencontre pres-

que exclusivement des mononucléaires, 99 %. Les lymphocytes prédominent, 75 %. Les monocytes sont présentés, en augmentation sur le taux normal, mais le syndrome caractéristique fondamental de l'agranulocytose réside essentiellement dans l'absence totale ou quasi-totale des éléments granuleux normaux du sang circulant. Des micro-trépanations tibiales ou du sternum révèlent la présence du même syndrome dans la moelle osseuse.

Les globules rouges sont en nombre normal, ils peuvent être légèrement diminués. Le temps de saignement, le temps de coagulation, sont normaux. Le signe de Lacet est négatif.

L'évolution de l'agranulocytose est habituellement rapide et son aboutissant le plus fréquent est la mort. La durée est entre 5 à 10 jours.

Cette description que nous avons empruntée à M. Noël Fiessinger représente la forme clinique la plus fréquente ; parmi d'autres formes cliniques il faut connaître l'existence d'une forme fruste d'agranulocytose, caractérisée par l'extrême discrétion des manifestations cliniques, l'état général paraît peu atteint, les manifestations ulcéro-nécrotiques et l'angine, en particulier, sont à peine ébauchées ou font complètement défaut, seul l'examen hématologique permet de faire le diagnostic.

Il serait donc souhaitable de vérifier systémati-

quement par des examens hématologiques réitérés, le comportement des sujets soumis à un traitement par un médicament dont la responsabilité dans la production d'un si grave accident peut être suspectée. Les premiers indices d'un fléchissement du système granulocytaire amèneraient à en suspendre définitivement l'usage.

Le traitement consiste en des médications anti-toxiques. Des légères irradiations des os longs peuvent être faites.

On a surtout préconisé la médication leucogène : la Nucléotide de Pentose redevable à Doan Jackson ; cet auteur prétend avoir baissé la mortalité grâce à ce remède de 77 % à 33 %. Des transfusions du sang et une hépatothérapie peuvent être essayés. Les lésions ulcéro-nécrotiques peuvent être soignées par des antiseptiques faibles, excepté les arséno-benzéniques.

Parmi d'autres accidents sanguins, des anémies ont été signalées. A. W. Harvey et C. A. Janeway ont observé trois cas d'anémie hémolytique aiguë apparue au cours de traitement à l'aide de fortes doses de 1162F. Le sang des malades présentait des symptômes caractéristiques de destruction et de régénération de globules rouges. La guérison, toujours survenue après arrêt du traitement et transfusion de sang citraté.

Des cas d'acidose avec sa symptomatologie habituelle ont été rapportés. Long et Bliss ont, en effet, montré que le plasma sanguin de tous les sujets traités par le sulfanilamide présente un abaissement de son pouvoir de combinaison avec le CO^2 . Ils ont observé quatre cas d'acidose avec urines alcalines sans acétonurie. Sans qu'ils aient pu nettement élucider le mécanisme de ce phénomène, ils recommandent, pour le prévenir avec succès, l'administration de « grains » de bicarbonate de soude, et, pour le combattre, des injections intra-veineuses et sous-cutanées de lactate de soude.

Parmi d'autres accidents portant sur l'appareil rénal et hépatique nous signalerons quelques cas d'hématurie, légère albuminurie et même cylindrurie passagère ainsi que des cas singuliers de subictères avec présence de pigments biliaires dans les urines (René Martin et A. Delaunay, Bouchard a signalé un cas d'anurie ayant persisté 24 heures.

On a aussi rapporté des cas d'hyperthermie légère ainsi que des troubles digestifs : vomissements et diarrhée, amaigrissement.

Tous ces incidents cessent bien, après l'arrêt du traitement ; mais il importe au clinicien de les tenir présent à l'esprit pour mener à bien le traitement et le modifier ou l'arrêter en cas de nécessité.

Accidents nerveux :

Enfin, on a signalé aussi des intoxications nerveuses qui se verraient surtout, avec certains dérivés organiques du soufre, tels que le Diseptal B. et l'Uli-ron. Citons simplement les observations de Lôhe, Schöls et Zurn qui rapportent 4 cas de névrites graves et l'observation de P.-L. Bucy : un cas de névrite toxique après un traitement par du sulfanilamide ; l'auteur rapporte l'histoire d'une fillette de 16 ans, présentant une intolérance (ou une idiosyncrasie) au sulfanilamide, démontrée par l'apparition de maux de tête, de cynose, de diarrhée après chaque administration du médicament, et qui, enfin fit une névrite optique. Cette névrite guérit.

MM. Gouverneur, Joubert et Motz dans une communication faite à la Société Française d'Urologie le 15-2-38 ont signalé des effets dangereux des dérivés sulfoconjugués sur la spermatogenèse.

Mais leurs suggestions ont été contestées par plusieurs auteurs. De nombreuses recherches expérimentales et cliniques ont démontré depuis la superfluité de ces craintes.

A ce sujet, M. P. Durel dans un article apparu récemment dans « La Médecine » du mois d'octobre dernier, cite les travaux de M. Milian de Polozzoli Nitti, Bovet et Levinson et d'autres, et arrive à une

conclusion suivante : « L'action de « organo-soufrés » sur les spermatozoïdes est minime et transitoire, elle est sans importance, comparée à l'efficacité de ces médicaments vis-à-vis de la prévention des complications générales de la blennorragie chez l'homme et chez la femme ».

Nous avons passé en revue les accidents et les risques que comporte l'emploi de composés organiques du soufre. Certaines mesures de précautions, sur lesquelles nous insistions dans le chapitre de posologie, doivent être observées. Mais la plupart des accidents demeure sans réelle gravité, surtout si on les diagnostique et si on les traite précocement.

Nous croyons pouvoir conclure, que l'application de ce nouveau traitement dans la gonococcie oculaire est tout à fait justifiable et marque une étape dans le progrès de la thérapeutique des infections gonococciques.

CONCLUSIONS

1° La chimiothérapie par dérivés soufrés permet d'obtenir une disparition des gonocoques de la sécrétion oculaire en un temps record de 3 à 4 jours.

2° La dose du médicament diffère suivant le produit employé.

Pour les adultes la dose maxima du sulfamide, auquel nous avons eu recours, ne dépasse pas trois grammes en 24 heures en 6 prises régulièrement espacées.

Pour les enfants et les nourrissons, la dose maxima par 24 heures se calcule d'après leurs poids et ne doit pas dépasser le chiffre de 1 gramme de sulfamide par 9 kgr. de poids en 4 ou 5 prises espacées. Le sulfamide étant réduit en poudre et dissout dans du lait au moment de la prise.

Le traitement ne doit pas durer plus de 14 jours sans interruption, mais 14 jours de traitement sont indispensables, si l'on veut se mettre à l'abri des rechutes. La disparition des gonocoques de la sécrétion conjonctivale n'est pas un test absolu de guérison.

La dose maxima peut être maintenue pendant 3 ou 4 premiers jours, on la diminue de $\frac{1}{3}$ les trois jours suivants et encore de $\frac{1}{3}$ ensuite jusqu'à guérison.

3° L'effet bienfaisant du traitement se manifeste habituellement en moins de 5 jours. Si au bout de ce délai le résultat obtenu est nul, la continuation du sulfamide devient inutile.

4° Il est préférable d'associer le traitement classique au traitement par dérivés soufrés. Dans ces conditions le sulfamide produit son effet avec des doses moins fortes.

5° Il y a intérêt à tenter le traitement par des dérivés organiques du soufre dans des cas de dacryo-adénites d'origine gonococcique ainsi que dans des irido-cyclites présumées d'origine gonococcique et même dans des irido-cyclites d'origine inconnue rebelles à tout traitement.

6° Des accidents, pour la plupart sans gravité, sont à craindre.

Les accidents sanguins sont de plus fréquents.

Il importe par conséquent de surveiller la formule sanguine et faire si possible un examen spectroscopique du sang au cours du traitement.

Si la formule sanguine montre une diminution des éléments nucléés, il faut immédiatement suspendre le traitement par les sulfamidés. On agira

de même à l'apparition d'une cyanose, d'une angine, d'accidents cutanés ou rénaux.

Quant aux accidents légers comme céphalée, vertige, faiblesse générale, il suffira le plus souvent de diminuer les doses du sulfamide pour les voir disparaître.

Vu, le Doyen :

TIFFENEAU.

Vu, le Président :

LEMIERRE.

*Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :*

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANNYL-DAVIES (T.). — Sulfamide dans les infections gonococciques. (Brit. méd. J., 11 sept. 1937.)
- BALLENGER, ELDER et MAC DONALD. — Sulfamide et Thermothérapie. (J. Amér. Méd. Assoc., 25 sept. 1937.)
- BRULÉ, HILLEMENT et VILDE. — Trois cas de Rhumatisme gonococcique. (Soc. méd. des Hôpitaux, 15 déc. 1937.)
- CREAN (T. E.). — L'utilisation du prontosil dans le traitement de la gonorrhée. (Lancet, 16 oct. 1937.)
- DUREL (P.). — Action de l'amino-phényl-sulfamide dans la blennorragie. (Ann. des maladies vénér., août 1937 N° 8.)
- Recherches sur la chimiothérapie de la gonococcie à l'aide de divers médicaments anti-bactériens récents. (Soc. de Dermat., 4 nov. 1937.)
- DOLLFUS (A.), MATHÉO et Mlle PROUX. — Essais de la chimiothérapie des complications oculaires de la gonococcie par les dérivés organiques du soufre. (Soc. d'Opht. de Paris, séance du 19 fév. 1938.)
- ERSKINE, JOHNSON et LLOYD. — Sulfamide dans le traitement des infections gonococciques. (Brit. Méd. J. 18 sept. 1937.)
- FIESSINGER (N.). — Physiopathologie des traversées chimiques et bactériologiques dans l'organisme.
- FOURNEAU, TREFOUEL, NITTI et BOVET. — Chimiothérapie de la streptococcie par le 1162 F. (Soc. de Biologie, 16 mai 1936.)

- FOURNEAU (E.). — Introduction à la chimiothérapie antibactérienne par les dérivés organiques du soufre. (Ann. Méd. Chir., 15 mars 1938.)
- GLAY. — Action sur le sang de dérivés de l'Aniline. (Académie de Méd., 23 nov. 1937.)
- GIRARD (R.), DUREL (P.) et CALLIX (L.). — Action du para-amino-phényl-sulfamide dans la blennorrhagie masculine et féminine. (Bull. Méd., 2 oct. 1937.)
- HARVIER et PERAULT. — Etat présent de la chimiothérapie. (Paris Méd., 11 déc. 1937.)
- HOLLINS (T.-J.). — Le sulfamide dans les infections gonococciques. (Brit. Méd. J., 20 nov. 1937.)
- LEVADITI, GIRARD et VAISMAN. — Chimiothérapie de l'infection gonococcique expérimentale de la souris. (Soc. Fr. de derm. et syphilographie, séance du 4 nov. 1937.)
- LEVADITI. — Le passé, le présent et l'avenir de la chimiothérapie. (Presse Méd., 13 avril 1938.)
- MAGITOT (A.), DUBOIS-POULSEN (A.) et Y. GEFFROY. — Traitement des conjonctivites gonococciques par le 1162 F. (Soc. d'Opht. de Paris, séance du 19 fév. 1938.)
- MARTIN (R.) et DELAUNAY (A.). — Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le para-amino-phényl-sulfamide. (Ann. Méd. Chir., 15 mars 1938.)
- Incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre (1162 F.-1399 F., etc.) (Ann. Méd. Chir., 15 mars 1938.)
- NISSI et SIMON. — Chimiothérapie antistreptococcique. (Paris Méd., 5 juin 1937.)
- O'HANLON. — Sulfamide dans les infections gonococciques. (Brit. Méd. J. 30 oct. 1937.)

- PAGÈS (R.) et DUGUET (J.). — Chimiothérapie de la conjonctivite blennorragique par le 1162 F. (Soc. d'Ophth. de Paris, séance du 19 fév. 1938.)
- PALAZZOLI (M.) et BOVET (D.). — Les applications récentes de la chimiothérapie dans le traitement de la blennorragie. (Ann. Méd. Chir., 15 mars 1938.)
- J. et Mme TRÉFOUËL, F. NITTI et D. BOVET. — Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. (Ann. Méd. Chir., mars 1938.)
- TRÉFOUËL (J.), NITTI et BOVET. — L'action du 1162 et dérivés azoïques dans les septicémies streptococciques expérimentales. (Presse Méd., 5 juin 1937.)

TABLE DES MATIERES

Généralités	11
Historique	14
Critique du traitement classique	17
Chimie	20
Mode d'action	24
Observations	29
Posologie	55
Accidents	60
Conclusions	75
Bibliographie	78

